

Behandling af neglesvamp.



Hold nr. 32

Forskningsopgave af:
Kirsten Linnebjerg Jensby
Henriette Maria Gyrud
Kirsten Legarth Løvdal
Christina Børlum Petersen

Vejleder:
Carsten Krogh Jørgensen

Februar 2017

Indholdsfortegnelse

Indholdsfortegnelse	1
Introduktion	2
Baggrund	2
Formål	3
Metode	3
Resultater	5
Diskussion	12
Konklusion	17
Referenceliste	18

Introduktion

Neglesvamp er en meget almindelig og udbredt lidelse, der hos nogle kan give gener, men primært er et kosmetisk problem. Det er forbundet med meget langvarig behandling, da det er vanskelig at behandle effektivt og da der er stor risiko for recidiv.

Det er i dag 'Golden Standard' at behandle systemisk gennem min. 3 måneder, og selv om patienterne har gennemgået denne langvarige behandling, er der langt fra garanti for tilfredsstillende effekt.

Da der tilmed er risiko for alvorlige bivirkninger - især i form af påvirket leverfunktion - har vi valgt at se på, om en lidt mindre omfattende behandling kan være mindst lige så effektiv.

Vi har valgt at holde fast i det behandlingsregime, der er 'Golden Standard' i dag, og sammenligne det med intermitterende-/pulsbehandling, hvor man kun behandler en del af tiden og dermed får en væsentlig reduktion i det samlede medicinindtag.

Altså ønsker vi at undersøge, om der kan reduceres i medicinindtaget og dermed antageligt i risikoen for uønskede organpåvirkninger, med en tilsvarende effekt på en generende men i de fleste tilfælde ganske harmløs tilstand.

Baggrund

Onykomykose

Neglesvamp er et særdeles hyppigt fænomen, der ses hos 2-8% af befolkningen, hyppigst hos ældre, hvor det ses hos op til 15-20% over 40 år. Infektionen kan være forårsaget af flere slags svampe, men det hyppigste er dermatofyt infektion, hvoraf *Trichophyton Rubrum* står for mere end 90 % af alle tilfælde af neglesvamp i Danmark. Der ses oftere affektion af tånegle end af fingernegle og hyppigt ses spredning til flere tæer. (7)

Faktorer, der kan være medvirkende til onykomykose er: fugt, negle traumer samt prædisponerende sygdomme som DM, psoriasis, tinea pedis, dårlig perifer blodcirkulation og immunosuppression.

Onykomykose ses initielt som gullig misfarvning af neglepladen, senere kan ses deformitet og fortykkelse af neglen og evt. negløløsning.

Der er hovedsageligt tale om et kosmetisk problem, men onykomykose kan også forårsage ubehag og smerte, ligesom det kan give problemer med fodtøjet. Desuden kan det øge risikoen for bakteriel superinfektion hos diabetikere og immunsupprimerede.

Der er almen konsensus om, at man skal foretage mykologisk verificering, før systemisk behandling iværksættes. Dette gøres ved at tage et skrab fra neglen, helst ved overgangen mellem rask og inficeret negl, som sendes til enten dyrkning, til mikroskopi (hvilket kræver mindre materiale) eller PCR. Det kan være nødvendigt med gentagne prøver, hvis testresultatet er negativt og der fortsat er klinisk mistanke om svampeinfektion.

Hvis der allerede er påbegyndt behandling med svampemiddel, skal der gå 3-4 uger fra seponering af dette til prøven tages, for at det er muligt at dyrke på materialet. (7)

Det menes at kun 50-60% af tilfældene med abnormt udseende negle er forårsaget af svamp, hyppigste differentialdiagnoser er neglepsoriasis, traume og onykogryfse (abnorm keratinisering af neglene, hyppigst forårsaget af mangel på hygiejne og negleklipning).

Behandling

Lokalbehandling har gennem tiden vist sig ikke at have tilstrækkelig effekt, når det står alene, men kan anvendes som supplement til systemisk behandling.

Systemisk behandling er langvarig, med succesrate på kun ca. 70% og med stor risiko for recidiv. Desuden er flere systemiske præparater forbundet med risiko for bivirkninger, hvoraf en af de mest alvorlige er risikoen for leverpåvirkning, hvorfor behandling ofte kun anbefales hvis der er væsentlige gener fra infektionen.

'Golden Standard' behandling i Danmark er, ved verificeret dermatofyt tå-onykomykose: Tablet Terbinafin 250 mg/dag i 12-16 uger.

Terbinafin er et fungicid antimykotikum, der hæmmer enzymet squalen epoxidase og dermed svampenes ergosterolsyntese. Det bliver metaboliseret gennem flere CYP-systemer, når maksimal plasmakonzentration efter ca. 2 timer, bindes til hud, hår, negle og fedtvæv og har plasmahalveringstid på 17-30 timer.

På baggrund af omdannelsen til inaktive metabolitter i leveren, er der risiko for leverpåvirkning under behandling. Derfor anbefales det, at man måler leverenzymen før behandlingsstart og efter 6 ugers behandling. (8)

Terbinafin kan detekteres i negle efter 1 uges behandling og indtil mindst 30 uger efter afsluttet behandling. (2)

Kombineret systemisk og topikal behandling anbefales, hvis mere end 50% af neglen er involveret, ved matrix involvering og ved involvering af mere end 4 negle. (8,9)

Formål

At sammenligne 2 regimer med systemisk Terbinafin til behandling af onykomykose. Er effekten af pulsbehandling lige så effektiv som kontinuerlig behandling målt på helbredelse - såvel klinisk som mykologisk?

Metode

Denne forskningsopgave baseres på en litteraturgennemgang. Vi har valgt at bruge Pubmed, da den som udgangspunkt dækker en meget bred del af den sundhedsvidenskabelige litteratur og vi fandt artikel materialet dækkende. Litteratursøgningen er udført d. 8. november 2016.

Vi har søgt ud fra følgende inklusionskriterier:

- Sprog: engelsk eller dansk.
- Clinical trial eller review.

- Studiet skal sammenligne de 2 regimer i form af kontinuerlig vs. intermitterende-/pulsbehandling, og ikke undersøge f.eks Terbinafin alene, Terbinafin vs. placebo, Terbinafin vs. Itraconazol/andre mykotika eller pulsbehandling alene.

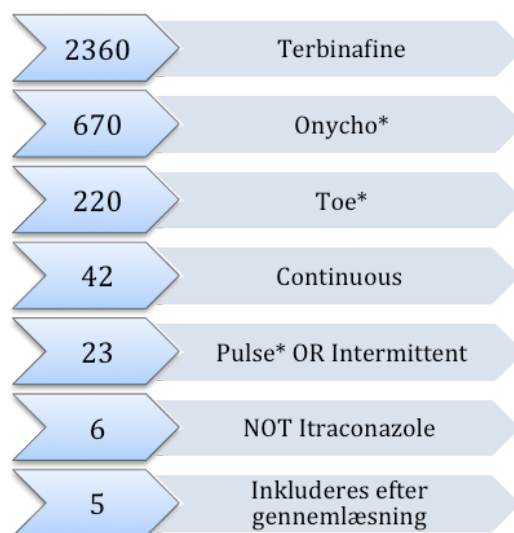
Eksklusionskriterier:

- Risikogrupper: ex. diabetespatienter, immunsupprimerede mv.
- Kombinationsbehandling med lokalbehandling/negleabratio.
- Studier med andre antimykotika end Terbinafin.
- Onykomykose i fingerne.
- Børn

Vi søgte i pubmed med termene "Terbinafine" AND "onycho*" AND "toe*" AND "Continuous" AND "Pulse*" NOT "Itraconazole".

Flere artikler bruger "Intermittent" frem for "pulse"/"pulsed", men en søgning hermed ændrede ikke søgeresultatet.

Vi valgte at søge med * for at få alle endelser og variationer af ordene med. Resultatet af søgningen fremgår af nedenstående flowchart.



I Pubmed fremkommer ved ovenstående søgning, 6 artikler. 1 artikel fravælges, da studiet udelukkende inkluderer cases med aspergillus onykomykose. Øvrige artikler, der ikke fokuserer på et enkelt specifikt mykotisk agens, fravælges for at muliggøre en sammenligning.

I processen er referencelister på de anvendte artikler gennemset. Her er der fundet en del referencer til 3 studier: Alpsy et al. (5), Tosti et al. (10) og Gupta et al. (16). Studierne af Tosti et al. og Gupta et al. er ikke taget med, da vi, som tidligere nævnt, har valgt at ekskludere studier, hvor der sammenlignes med Itraconazol, eftersom tidligere studier har vist at Terbinafine har signifikant bedre effekt i behandlingen af neglesvamp (11).

Alpsy et al. er taget med i artikel gennemgangen.

Øvrige referencer går ikke ind under nævnte inklusions- og/eller eksklusionskriterier.

Endvidere er artikeldatabaserne Embase og Medline søgt med samme søgekriterier uden at finde yderligere relevante artikler.

Resultater

Ved litteratursøgningen fandt vi ved brug af Pubmed frem til 5 studier. 3 af studierne er RCT studier (Randomized Controlled Trials), 1 studie er en ikke-randomiseret, klinisk undersøgelse og 1 artikel er et review. Desuden behandles et RCT studie fundet ved gennemgang af referencerne i ovenstående artikler.

Nedenfor ses resultater af de behandlede artikler efterfulgt af et samlet skema, som giver et overblik over artiklerne og deres resultater.

"Pulse versus continuous terbinafine for onychomycosis: A randomized, double-blind, controlled trial." Warshaw et al. 2005 (1)

Formål: Artiklen er et "double-blind, randomized, non-inferiority, clinical intervention trial", der søger at bestemme, om der er lige så god effekt af at give oral Terbinafin i pulsbehandling som at give det kontinuerligt, målt på flere forskellige parametre.

Udgangspunktet i artiklen er, at onykomykose er en ret omkostningstung behandling, der i USA løber op på 43 mio. dollars årligt. Selvom Terbinafin er det mest kost-effektive medikament, er det stadig en dyr behandling. Forfatterne ønsker derfor at undersøge, om pulsbehandling, der samlet set halverer mængden af Terbinafin, er lige så effektiv som kontinuerlig behandling.

Metode: Studiet foregår på "Minneapolis Veterans Affairs Medical Center", hvorfor det primært inkluderer ældre mænd. Det starter med at indbefatte 624 mulige patienter, hvoraf 306 bliver computer randomiseret til en af 2 grupper:

- 1) Aktiv kontrolgruppe med behandling med konventionel dosis på 250 mg/dag i 3 måneder (samlet dosis 21.000 mg)
- 2) Behandling med 'puls' dosis på 500 mg/dag 1 uge hver måned i 3 måneder (samlet dosis 10.500 mg).

Inklusionskriterier: Positiv dyrkning, mindst 1 afficeret tå-negl og normale levertal.

Eksklusionskriterier: Anden neglesygdom, forudgående systemisk svampebehandling, gravide og ammende, manglende evne til at sluge kapslerne og forstå informationerne samt alder under 18 år.

Primær outcome er: Mykologisk helbredelse (negativ dyrkning for dermatofytter og fravær af hyfer) af 'target toenail' målt efter 18 måneder. (Ved target toenail forstås den afficerede tå-negl, der tages udgangspunkt i og som har forårsaget inklusion i studiet).

Sekundære outcomes er: Klinisk helbredelse af 'target toenail', total helbredelse (klinisk og mykologisk) af 'target toenail', mykologisk eller total helbredelse af de 9 andre negle, total helbredelse af alle 10 negle eller klinisk bedømmelse af dermatolog. Alle bedømt ved baseline og efter 18 måneder.

Resultat: Studiets resultater viser entydigt og signifikant at kontinuerlig behandling er overlegen til pulsbehandling målt på alle de opstillede outcomes. Hvis man ser på 'target toenail' er der mykologisk helbredelse på 71% ved kontinuerlig behandling mod 59% ved pulsbehandling (p-værdi 0,03), de tilsvarende tal for klinisk helbredelse er 45% og 29% (p-værdi 0,007) og for total helbredelse 40% og 28% (p-værdi 0,02).

Tilsvarende er der bedre effekt af kontinuerlig behandling, når man kigger på de andre tæer. F.eks. er tallene for total helbredelse af alle 10 negle hhv. 25% og 15% (p-værdi 0,03).

**"Intermittent versus continuous terbinafine in the treatment of toenail onychomycosis: A randomized, double-blind comparison."
Bardur Sigurgeirsson et al. 2006 (2)**

Type: Studiet er et randomiseret dobbelt-blindet, dobbelt-dummy studie med to identiske parallelle grupper udført på multicentre fra sep. 2002 til nov. 2003.

Formål: Studiet går ud på at sammenligne effekten af tablet Terbinafin givet kontinuerligt (standard behandling) mod en ny formulering af Terbinafin givet intermitterende mod neglesvamp i tå-neglene.

Metode: Randomiseringen blev udført af Novartis Drug Supply management via et valideret og automatisk system. Alle patienter gav skriftligt samtykke inden.

Inklusionskriterierne: Alder lig med eller over 18 år. Klinisk diagnosticeret neglesvamp på tæerne bekræftet ved positiv dyrkning og mikroskopi. Storetåneglen skulle være afficeret og i stand til at vokse ud igen. Patienter med spikes, lateral involvering og hvid superficiel neglesvamp samt patienter i beh. med medicin metaboliseret af CYP2D6 blev inkluderet.

Eksklusionskriterier: Patienter der havde modtaget oral Terbinafin beh. indenfor 6 mdr, Terbinafin creme indenfor 3 mdr samt andre systemiske svampemidler indenfor 6 uger el. lokale svampemidler indenfor 2 uger forud for screening. Psoriasis, gravide, ammende og patienter med medicinske tilstande som fx hjerte, nyre, lever el. blodsygdom. Patienter med påvirkede levertal og unormalt hvidt blodbillede.

4126 patienter blev screenet, 2005 patienter blev randomiserede og behandlet med enten puls Terbinafin el. kontinuerlig Terbinafin. 1804 fuldførte de to studier. 904 i puls Terbinafin gruppen og 900 i kontinuerlig Terbinafin gruppen.

Den ene gruppe blev behandlet med tablet Terbinafin 250 mg x 1 dagligt i 12 uger. Den anden med tablet Terbinafin 350 mg x 1 dagligt i 2 uger, herefter 2 ugers pause i ialt 3 cykli svarende til samlet 12 ugers beh. Den totale dosis af Terbinafin var dermed 30 % lavere i puls gruppen.

Studiets varighed blev sat til 54 uger herunder 6 ugers screening, 12 ugers behandling og 36 ugers follow up.

De to grupper var ret identiske hvad angår alder, køn, højde, vægt, varighed af neglesvamp, dyrkningssvar og negle involvering. De to grupper var sammenlignelige hvad angår antal og type af bivirkninger. Dog forekom nogle bivirkninger som smagsforstyrrelser og forhøjede

levertal mindre hyppigt i puls Terbinafin gruppen. Sidstnævnte menes dog at skyldes at man tog blodprøver i slutningen af puls gruppens 2 ugers beh. pause.

Effektmål: Det primære effektmål var fuldstændig helbredelse dækkende over både mykologisk og klinisk helbredelse af storetåneglen ved 48 uger.
Mykologisk helbredelse: negativ dyrkning og mikroskopi. Klinisk helbredelse: 100 % normal negl på 1. tå (dokumenteret vha fotografi og computer planimetry) el. min. 5 mm uafficeret ny negl og mykologisk helbredelse.

Resultater: Resultat tabellen indeholder kun per-protokol patienter og her er det samlede antal 1591, hhv 796 patienter i puls Terbinafin gruppen og 795 patienter i kontinuerlig Terbinafin gruppen. Det skal dog yderligere bemærkes at der i opgørelsen over klinisk effectiveness kun indgår hhv 789 og 788 patienter.

I begge parallelgrupper fandt man at kontinuerlig behandling med Terbinafin er signifikant mere effektivt end intermitterende i forhold til fuldstændig helbredelse. ($p < 0.05$) Samme tendens så de, når de kiggede på mykologisk helbredelse og klinisk effectiveness (100 % klinisk helbredelse samt 5 mm rask ny negl)-sidstnævnte dog ikke signifikant.

Konklusion: Studiet konkluderer at kontinuerlig Terbinafin behandling er mere effektiv end intermitterende behandling.

“Pulsed versus continuous terbinafine dosing in the treatment of dermatophyte onychomycosis”, Pavlotski et al. 2004 (3)

Formålet: at undersøge effektiviteten og sikkerheden ved puls-behandling med tablet Terbinafin holdt op mod det hidtidige behandlingsregime med kontinuerlig tablet Terbinafin 250 mg/dag i 16 uger. Puls-behandlingen blev givet som 500 mg/dag hver 4. uge; samlet varighed ligeledes 16 uger.

Metode: en retrospektiv ikke-randomiseret analyse af 260 patienter med mikrobiologisk verificeret neglesvamp; patienterne var tilknyttet 7 dermatologiske klinikker ledet af 2 dermatologer.
105 patienter fik i årene 1998-1999 behandling med det kontinuerlige regime; efterfølgende fik 155 patienter i årene 1999-2000 puls-behandling.

Effektmål: registrering af mykologisk og/eller klinisk helbredelse hhv. 2 og 3 måneder efter endt behandling.
Der blev registreret bivirkninger for patienterne i puls-behandling, men ikke for patienterne i kontinuerlig behandling; viden om bivirkninger ved sidstnævnte patienter indhentede forskerne fra allerede foreliggende data om bivirkninger ved kontinuerlig Terbinafin behandling.

Resultater: forskerne opgjorde resultaterne som mykologisk helbredelse (M), klinisk helbredelse (K) eller fuldstændig (både mykologisk og klinisk) helbredelse (F):

Tå-negle:

	M	K	F
Puls behandling	72,1%	53,5%	47,1%
Kontinuerlig behandling	82,0%	35,0%	34,0%
p-værdi	0,091	0,0002	0,047

Begge behandlingsregimer blev tålt godt og der blev kun rapporteret få bivirkninger.

Konklusion: Ved svampeinfektion i tånegle er pulsbehandling mindst lige så effektiv som kontinuerlig behandling.

Desuden er prisen for behandling 50 % mindre ved puls regimet; samtidig vurderer de, at dette regime er nemmere for patienterne.

Anbefalingen er, at pulsbehandling bør foretrækkes frem for kontinuerlig behandling.

”Comparative efficacy of continuous and pulse dose terbinafine regimes in toenail dermatophytosis: A randomized double-blind trial.” Yadav P. et al. 2015 (4)

Formål: At sammenligne effekten af Terbinafin i 2 forskellige regimer: kontinuerlig og puls-dosering ved behandling af neglesvamp.

Type: Randomiseret dobbeltblindet studie.

Metode: Studiet er et mindre set up med kun 76 patienter, men det nyeste til dato. Studiet er udført i Delhi, Indien.

De 76 patienter er delt via lodtrækning på computer i 2 grupper med 38 patienter i hver gruppe. De som får kontinuerlig behandling får Terbinafin 250 mg dagligt i 12 uger og puls behandlingsgruppen får Terbinafin i 3 puls-doser med 500 mg dagligt i en uge efterfulgt af 3 ugers pause.

Dvs. gruppen som får pulsbehandling får halv mængde Terbinafin sammenlignet med de der får kontinuerlig behandling. (21.000 mg versus 10.500 mg).

Follow up er gjort 4, 8 og 12 uger inde i behandlingen, samt 24 uger efter endt behandling.

Resultater: I dette studie findes overordnet ikke signifikant forskel (dvs $p > 0,05$) i effekten af behandling i de 2 regimer. Resultaterne er anført i nedenstående skema og ingen af de nævnte har statistisk signifikans.

Resultaterne er opgjort i: Mykologisk helbredelse (M), Klinisk helbredelse (K) eller Fuldstændig (både mykologisk og klinisk) helbredelse (F):

12 uger / 24 uger

	M	K	F
Puls behandling	18,4% / 78,9%	2,6% / 13,2%	2,6% / 5,3%
Kontinuerlig behandling	28,9% / 76,3%	0% / 10,5%	0% / 7,9%

Der opnås i begge grupper signifikant fald i clinical score under behandling sammenlignet med baseline. Endvidere rapporterer patienterne selv en signifikant bedre score (global patient assessment index score) i gruppen behandlet med kontinuerlig Terbinafin sammenlignet med gruppen som får puls-dosering.

Man fandt ikke forskel i effekten af behandlingen målt ud fra det specifikke agens. (T.Mentagrophytes, T. Rubrum, T Verrucosum)

Begge grupper tålte behandlingen og man fandt kun milde bivirkninger (mavesmerter), som ikke påvirkede compliance, og der var ikke påvirkning af hæmatologi/biokemi.

Konklusion: Dette studie finder således ikke kontinuerlig Terbinafin behandling signifikant overlegen og vurderer derfor puls behandling som en ligeværdig behandling af neglesvamp. Studiets svaghed er den korte follow up periode på 24 uger. Dette taget i betragtning af neglens langsomme vækst (op til 18 måneder) må betyde en vis risiko for relapse, som ikke ses ud af fundne data.

“Intermittent Therapy with Terbinafine for Dermatophyte Toe-Onychomycosis: A New Approach.” Alpsoy et al. 1996 (5)

Type: Studiet er et randomiseret, kontrolleret forsøg.

Formål: At undersøge hvorvidt intermitterende behandling med Terbinafin mod neglesvamp er ligeså effektiv som kontinuerlig Terbinafin behandling.

Metode: 60 patienter blev inkluderet i studiet og tilfældigt fordelt i to grupper hvoraf gruppe 1 blev behandlet med tablet Terbinafin 250 mg x 1 dagligt i 3 mdr og gruppe 2 med tablet Terbinafin 500 mg x 1 den første uge hver mdr ialt 3 mdr.

Inklusionskriterier: Alder > 18 år, neglesvamp verificeret ved både positiv mikroskopi og dyrkning.

Eksklusionskriterier: Kendt nyre, lever eller gastro-intestinal sygdom, psoriasis, candida infektion i neglene, immunosupprimerende behandling eller tidl. svampebehandling, gravide.

Neglene blev undersøgt klinisk og mykologisk hver mdr. Hvor man desuden også tog blodprøver samt dokumenterede bivirkninger.

Total follow-up 48 uger efter opstartet beh.

I alt gennemførte 47-24 i gruppe 1 og 23 i gruppe 2.

Grupperne var sammenlignelige.

Effektmål: Fuldstændig helbredelse dækkende over både klinisk og mykologisk helbredelse dvs negativ mikroskopi og dyrkning samt klinisk bedring i neglen.

Resultater: I den kontinuerlige gruppe (gruppe 1) fandt man fuldstændig helbredelse hos 79,2 % mod 73,9 % i den intermitterende gruppe (Gruppe 2) dvs ingen signifikant forskel $p=0,79$. Man fandt desuden heller ingen signifikant forskel mellem antal af bivirkninger og laboratorieværdier.

Konklusion: Behandling med intermitterende Terbinafin er lige så effektiv som kontinuerlig behandling af neglesvamp.

"Terbinafine in the treatment of dermatophyte toenail onychomycosis: a meta-analysis of efficacy for continuous and intermittent regimens". Gupta et al. 2012 (6)

Formål: at sammenligne effekten af Terbinafin behandling administreret som enten kontinuerlig behandling eller intermitterende behandling målt på mykologisk (M) og fuldstændig (F) helbredelse af tånegle onychomycosis.

Metode: litteraturstudie med søgning i PubMed.

Udregning af risiko ratio (RR) for intention-to-treat (ITT) og EP (evaluated patients). Desuden vha Mantel-Haenszel metode beregning af et samlet estimat.

Effektmål: mykologisk og fuldstændig helbredelse (samtidig mykologisk og klinisk ophealing).

Resultater: 8 fremsøgte studier blev fundet sammenlignelige og inkluderet i analysen. En samlet RR udregnet efter intention-to-treat på 0,87 (95% CI 0,79-0,96) tyder på at kontinuerlig Terbinafin behandling er mere effektiv end intermitterende, når det gælder mykologisk helbredelse.

Når der ses på fuldstændig helbredelse er RR udregnet til 0,97 (95% CI 0,77-1,23) for ITT og 0,93 (95% CI 0,76-1,13) for EP, hvilket tyder på ens effekt af de to regimer.

Det puls regime, der viste effekt nærmest svarende til kontinuerlig behandling var tablet Terbinafin 250 mg x 1 dagligt i 4 uger, derefter 4 ugers pause i ialt 2 cykli.

Konklusion: kontinuerlig behandling med tablet Terbinafin er puls behandling overlegen, når det gælder mykologisk helbredelse.

Nogle puls regimer ser dog ud til at være lige så effektive som kontinuerlig behandling når det gælder fuldstændig helbredelse.

Undersøgelsen er delvist finansieret af Novartis, East Hanover, USA.

Skema over resultater

Artikel	Warshaw E. et al 2005	Sigurgeirsson B. et al 2006	Pavlotsky F. et al 2004	Yadav P. et al 2015	Alpsoy E. et al 1996
Metode	Randomiseret dobbelt-blindet	Randomiseret Dobbelt-blindet Parallel-gruppe	Retrospektiv ikke randomiseret	Randomiseret Dobbelt-blindet	Randomiseret
Antal	291 K: 148 P: 143	1591 K: 795 P: 796	206 K: 105 P: 155	76 K: 38 P: 38	47 K: 24 P: 23
Setting	Minneapolis Veterans Affairs Medical center	Multicentre	7 dermatologiske klinikker, Israel K: 1998-99, P:1999-2002	Dermatologisk afd Universitetshosp. Delhi, Indien	Ukendt
Dosis	K: 250 mg x 1 P: 500 mg x 1 i 1 uger hver 4. uge	K: 250 mg x 1 P: 350 mg x 1 i 2 uger ialt 3 cykli	K: 250 mg x 1 P: 500 mg x 1 i 1 uge hver 4. uge	K: 250 mg x 1 P: 500 mg x 1 i 1 uge hver 4. uge	K: 250 mg x 1 P: 500 mg x 1 i 1 uge hver 4. uge
Total dosis terbinafin	K: 21.000mg P: 10.500mg	K: 21.000mg P: 14.700mg	K: 28.000mg P: 14.000mg	K: 21.000mg P: 10.500mg	K: 21.000 mg P: 10.5000 mg
Varighed	12 uger	12 uger	16 uger	12 uger	12 uger
Follow up	18 mdr	36 uger	2+3 mdr efter endtl beh.	4, 8, 12 uger + 24 uger efter beh.	Hver mdr. indtil 48 uger efter start
Resultat % Kontinuerlig	M: 71 Clin: 45 Com: 40	M: 57,9 + 55,6 Clin: 39,9 + 39,8 Com: 25,6 + 29,6	M: 82 Clin: 35 Com: 34	M: 76,3 Clin: 10,5 Com: 7,9	Com: 79,2
Resultat % Puls	M: 59 Clin: 29 Com: 28	M: 42,8 + 50,5 Clin: 30,4 + 32,1 Com: 19,8 + 23,7	M: 72,1 Clin: 53,2 Com: 47,1	M: 78,9 Clin: 13,2 Com: 5,3	Com: 73,9
Samlet resultat	Kontinuerlig beh. mere effektiv end puls.	Kontinuerlig beh. mere effektiv end puls.	Puls beh. mere effektiv end kontinuerlig.	Puls beh. lige så effektiv som kontinuerlig.	Puls beh. lige så effektiv som kontinuerlig.

Resultater målt på target nail
K: Kontinuerlig behandling
P: Puls behandling
M: Mycological cure
Clin: Clinical cure
Com: Complete cure

Opsummerende kommentarer til artiklernes resultater:

For patienterne må spørgsmålet om komplet helbredelse (complete cure) være det, der vil have størst interesse. Her er den største helbredelsesrate fundet i Pavlotski et al. på 47.1% (pulsbehandling) efterfulgt af 40% i Warshaw et al. (kontinuerlig). Begge studier er små med kun 206 og 291 inkluderede.

Sigurgeirsson et al. er et stort studie med 1591 patienter. De finder en noget mindre komplet helbredelsesrate på kun 25,6%/29,6% (kontinuerlig) og 19,8%/23,7% (puls).

Warshaw et al. og Sigurgeirsson et al. finder, at kontinuerlig behandling er bedre end intermitterende, Pavlotski et al. at intermitterende er bedre end kontinuerlig, hvor Yadav et al. og Alpsoy et al. finder, at der ikke er nogen signifikant forskel mellem de to behandlingsregimer.

Metaanalysen af Gupta et al. finder, at kontinuerlig behandling er overlegen både for "complete cure" og for "mycological cure". 4 af studierne i metaanalysen (det ene er Pavlotski et al.) har vist bedst effekt ved pulsbehandling for "complete cure". De øvrige studier har vist bedst effekt af kontinuerlig behandling og dette gælder også den samlede Risk Ratio, beregnet til 0.93 (95%CI: 0.76-1.13), hvilket taler for kontinuerlig behandling. For "mycological cure" i metaanalysen er resultaterne lidt mere statistisk signifikante, med en samlet Risk Ratio på 0.87 (95%CI: 0.80-0.96), som taler for kontinuerlig behandling. Kun 1 af de 5 studier vi har behandlet (Pavlotski et al.) har fundet statistisk signifikante resultater for, at pulsbehandling er mest effektiv. Yadav et al. finder begge behandlingsmodaliteter ligeværdige, men ingen af resultaterne på de fundne helbredelsesrater har en p-værdi under 0.05.

Diskussion

I følgende afsnit diskuteres de forhold, som vi ønsker at gøre opmærksomme på kan have indflydelse på den samlede konklusion og valg af behandling. For at have et overblik over de enkelte artikler og deres konklusioner, henvises til skema over resultater. (side 11)

Litteratursøgning: I dette litteraturstudie har vi i litteratursøgnings-fasen valgt artikler, som kun undersøger Terbinafin, ikke Itraconazol og heller ikke en sammenligning imellem disse 2 behandlinger. Hermed opstår der en risiko for selektionsbias, da resultater fra studier, der viser helbredelsesrater på behandlingsregimer for Terbinafin, formentlig ville kunne sammenlignes med resultaterne fra vores studier, såfremt studiernes design og validitet tillader det.

Intern validitet:

Ser vi på artiklernes interne validitet er denne generelt god, men flere forhold vil blive kommenteret nedenfor:

Studiedesign: Det bedste udgangspunkt for en videnskabelig artikel er et klinisk, randomiseret, dobbelt-blindet studie, da man i sådanne studier kan undgå visse former for bias. De fleste af de artikler vi har fundet er netop randomiserede, dobbelt-blindede studier. Et enkelt studie, Pavlotski et al., er et ikke-randomiseret studie. Dette kan medføre at de, der udfører studiet, bevidst eller ubevidst, kan være påvirkede af, at ville opnå et bestemt resultat. Dvs. at hvis de f.eks. ønsker at studiet skal tale for intermitterende behandling, kan de have en tendens til at vurdere den kliniske bedring af tå-neglen hos dem der er i gruppen

med intermitterende behandling som værende bedre end dem i den kontinuerlige gruppe. Forfatterne angiver, at de har forsøgt at undgå dette, ved at deres definition af fuldstændig helbredelse krævede 100 % opheling af neglen netop for at undgå intra- og inter-observationsbias.

I Pavlotski et al. (12) har man først en 2 årig periode, hvor 105 patienter får kontinuerlig behandling efterfulgt af en 2 årig periode, hvor andre 155 patienter får puls-behandling. Problemerne med dette kan være, at man eksempelvis kan være blevet bedre til mykologisk detektering og at det muligvis ikke er det samme personale, som scorer patienterne. Dermed kan der være en risiko for eventuelt at overvurdere pulsbehandlings effekt. Patienter og personale er desuden ikke blindede i dette studie, hvorfor et håb om pulsbehandlings bedre effekt kan påvirke resultatet i positiv retning. Sidst men ikke mindst er der usikkerheden i forhold til om de 2 grupper patienter, der ikke er randomiserede, er sammenlignelige. Vi finder at særligt sidstnævnte er et væsentligt problem og det kan i det hele taget diskuteres, om studiet er af en videnskabelig kvalitet, der gør at man kan tillægge resultaterne særlig stor betydning.

Man må gå ud fra, at studiet Alpsoy et al. kun er randomiseret men ikke dobbelt blindet, da dette ikke nævnes i artiklen. Dette kan på samme måde give anledning til bias, da både patienter og undersøgere ved, hvilken gruppe den enkelte patient tilhører. På denne måde kan man komme til at påvirke resultatet ved f.eks. at overvurdere behandlingsresultatet i den gruppe, der får intermitterende behandling. Det der taler imod dette er, at patienterne i de to grupper er ret ens og at fuldstændig helbredelse både kræver klinisk og mykologisk helbredelse.

I alle 5 studier er behandlingen den samme (dvs. ingen modtager lokalbehandling eller anden adjuverende behandling) fraset forskellen i Terbinafin-dosis, som de blev randomiseret til.

Patientselektion: I artiklen Sigurgeirsson et al. bemærker vi, at antallet af patienter, der indgår i randomiseringen, ikke stemmer overens med det antal, der er opført i resultat tabellen. De redegør meget fint for frafald efter randomiseringen. Antal i den intermitterende gruppe (I) 1011 frafald 107 = 904. Antal i den kontinuerlige gruppe (K) 994 frafald 94 = 900. I resultat tabellen er dog kun anført per protokol patienter. Her er antallet hhv. I: 796 og K: 795. Derudover skal nævnes, at antallet igen er anderledes for klinisk helbredelse hhv. I: 789 og K: 788. Der bliver ikke redegjort for dette i artiklen. Dette kunne give anledning til selektionsbias, hvis der er valgt nogen fra i en af grupperne, hvilket kunne have påvirket resultatet. Vi tolker det som en formildende omstændighed, at der er et lige stort frafald i begge grupper.

I de øvrige studier er der redegjort for frafaldet og patienterne forbliver i de grupper, de er randomiserede til (intention-to-treat).

Baseline karakteristika: Der er ikke i alle 5 studier gjort fuldt rede for baseline karakteristika for de 2 grupper. I Yadav et al. fremgår det at de 2 grupper er meget sammenlignelige hvad angår de baseline karakteristika de har undersøgt for fraset traume af neglen forud for behandling, hvor 12 patienter i puls behandlingsgruppen har haft forudgående traume af neglen, sammenlignet med kun 2 i gruppen, som fik kontinuerlig behandling (Yadav et al. tabel 1). Dette kan have betydning for en evt. undervurdering af effekten af pulsbehandling, hvis vi forudsætter, at et forudgående traume vil kunne forværre en svampeinfektion.

I Sigurgeirsson et al og Warshaw et al. er der redegjort for baseline data og de 2 grupper er sammenlignelige (Sigurgeirsson tabel 2 og Warshaw tabel 1).

I artiklen af Pavlotski et al. er der kun redegjort for få baseline karakteristika. Dette gør, at det er usikkert, om de to grupper er sammenlignelige.

Artiklerne er gode til at gøre rede for p-værdier, fraset Sigurgeirsson et al. og Alpsoy et al., der ikke har ført disse ind i deres resultattabel, men kun nævner dem i teksten. Dette gør det sværere for læseren at gennemskue, om der nu også er signifikant forskel.

Terbinafin-dosis: Ser vi på Terbinafins farmakokinetik, så indlejres det i hud, hår og negle. Efter en uges behandling kan der måles Terbinafin i den distale del af neglen i en koncentration, som burde være effektiv. Denne koncentration er målbar i op til 36 uger efter ophørt terapi. (1) Det er derfor overraskende, at det indtil nu ikke er lykkedes at få bedre resultater af pulsbehandlingen. Måske findes en del af forklaringen i, at Terbinafin har en relativt kort plasmahalveringstid på 17-30 timer (12) og dermed vil der i perioderne med pause være nedsat inkorporering af Terbinafin i neglelejet; muligvis er denne variation i Terbinafin indtaget af betydning.

Hvis denne variation eller koncentrationen af Terbinafin i neglelejet har betydning, kunne man forestille sig, at den samlede dosis af Terbinafin i behandlingen formentlig også ville være af betydning.

Ser man på de 5 studier, vi har behandlet, er der også noget, der tyder på, at ikke kun den totale dosis af Terbinafin, men også behandlingsvarigheden, er af betydning. Der er dog ikke stor forskel i Terbinafin doseringen i de 5 studier (se skema i resultatafsnittet).

Alle 5 studier har brugt Terbinafin 250 mg x 1 dagligt i det kontinuerlige behandlingsregime. 4 af studierne behandlede i 12 uger (total Terbinafin 21.000 mg), og kun Pavlotsky et al. har en total behandlingstid på 16 uger (total Terbinafin 28.000 mg). I pulsbehandlingen brugte 4 af studierne 500 mg x 1 dagligt i en uge efterfulgt af 3 ugers pause, gentaget i 3 eller 4 cykli (total Terbinafin hhv 10.500 mg og 14.000). Sigurgeirsson et al. benyttede en dosis på 350 mg x 1 dagligt i 2 uger efterfulgt af 2 ugers pause gentaget i 3 cykli (total Terbinafin 14.700 mg).

Den højeste helbredelsesrate i de 5 studier er 82% målt i Pavlotsky et al. i den kontinuerlige gruppe, som også er den gruppe med den højeste total dosis Terbinafin. Samme studie har også den højeste kliniske helbredelsesrate på 53,2% og den højeste helbredelsesrate for "complete cure" på 47,1% i pulsbehandlingsgruppen. Som tidligere nævnt er der en række svagheder ved dette studie, hvorfor vi er meget tøvende med at tillægge disse resultater den store betydning.

Sigurgeirsson et al. er det studie med den største dosis total Terbinafin i puls doseringen, men her ses en mindre helbredelsesrate på kun 19,8 og 23,7%. Resultaterne er således ikke entydige i forhold til den totale dosis Terbinafin.

Studielængde og behandlingsregime: De enkelte studier har meget varierende follow-up periode, hvilket kan gøre sammenligningen sværere, da det tager en vis tid for neglen at gro ud og på den måde sikre mest mulig rask negl. Follow-up perioden i de enkelte studier kan påvirke resultatet af klinisk helbredelse, da denne parameter kræver en lang follow-up.

I metaanalysen af Gupta et al. nævnes endvidere, at Terbinafin har størst effekt på sporer frem for hyfer, og at en af grundene til den hyppige recidivrate af neglesvamp er, at enkelte overlevende hyfer gror/spirer igen. Teorien er derfor, at man ved at bruge pulsterapi kan

ramme svampen, når der er sporer, frem for hyfer. Gupta et al. foreslår derfor yderligere studier af svampenes livscyklus, for at kunne finde en puls-cyklus der matcher. Studierne vi har kigget på fra Sigurgeirsson et al bruger alle den samme cyklus. Dvs. 1 uges behandling gentaget hver 4. uge.

Sikkerhed ved de diagnostiske test: Generelt i studierne ses en noget lavere helbredelsesrate for klinisk og "complete cure" end for mykologisk helbredelse. Dette kan formentlig delvist tilskrives, at neglen tager længere tid om at hele, selvom svampen er behandlet. Der må også være en usikkerhed i svaret på den mykologiske undersøgelse, som vi ikke kender den eksakte størrelse på. De 5 studier har brugt dyrkning og KOH test i undersøgelse af mykologisk status. I Danmark bruges primært PCR i undersøgelse for neglesvamp og ifølge SSI har PCR 20% bedre sensitivitet sammenlignet med dyrkning. (13) Studier har vist en sensitivitet helt ned på 38% ved PCR for svampesporer. (13) Denne usikkerhed mindskes dog ved, at de i alle studierne har brugt 2 diagnostiske metoder, nemlig KOH og dyrkning. Validering af de diagnostiske test ligger ud over denne opgaves formål.

Ekstern validitet: Et problem i forhold til den eksterne validitet er, at 4 studier finder sted i henholdsvis Indien, Israel, USA og et multi-center studie (nærmere lokalisation ikke oplyst men forfatterne er fra Island, Tyskland, Schweiz og USA), hvorfor blandt andet patientsammensætning, sundhedssektor generelt og fordeling af svampearter er forskellig. Alpsy et al. nævner ikke hvor deres studie er foretaget. Hovedforfatteren holder til i Tyrkiet. Yadav P et al. finder sted i Indien, hvor de mykologiske test viser at 47/76 (62%) har T. Mentagrophytes og kun 25/76 (33%) har T. Rubrum, som er den hyppigste årsag til neglesvamp i Danmark. Spørgsmålet er derfor, om resultaterne af studiet kan overføres til danske forhold, da vi ikke kender effekten af Terbinafin sammenlignet på de forskellige svampearter. Dette vil kunne betyde, at helbredelsesraterne fra studiet måske ikke kan sammenlignes med danske forhold.

Pavlotski et al. har rekrutteret cases fra 7 dermatologiske klinikker i Israel. I Danmark behandles neglesvamp primært i Almen Praksis, og kun svære eller behandlingsresistente tilfælde henvises til dermatolog. Er de cases, behandlet i Israel, af mere alvorlig grad og kan data overføres til vores setting? Såfremt det er mere udbredte svampeangreb, som behandles i studiet sammenlignet med cases i almen praksis i Danmark, vil helbredelsesraten formentlig være undervurderet i forhold til, hvad man ville kunne forvente af samme behandlingsregime anvendt på mildere tilfælde af neglesvamp. Som tidligere nævnt er der ikke fuldstændig redegjort for baseline karakteristika, men såfremt man forudsætter, at studiepopulationerne er sammenlignelige kan behandlingsmodaliteter sammenlignes, men om helbredelsesraten kan overføres direkte til en dansk praksis er ikke sikkert. Sigurgeirsson et al. er et multicenter-studie. Forfatterne er fra Island, USA, Tyskland og Schweiz. Det er ikke helt klart, om de har fundet deres cases i de nævnte lande. I så fald er det lande, vi normalt sammenligner os med mht. patientsammensætning og levevis, hvilket vi formoder må være overførbart til danske forhold.

Bivirkninger: Et af rationalerne bag at vælge Terbinafin behandling i puls dosering kunne være bivirkningsprofilen. Da man får en mindre totalmængde Terbinafin, vil det være nærliggende at tænke, at man også vil få færre bivirkninger, men i de inkluderede studier er der rapporteret meget få bivirkninger under behandlingen. I metaanalysen er der fundet en

sammenlagt risiko for at afbryde behandlingen pga. bivirkninger på kun 3.44% (kontinuerlig) og 2.09% (puls). Generelt var bivirkningerne milde (oftest mave-tarm gener, ændret smagssans og udslet) og man fandt ikke de store forskelle i sværhedsgraden af bivirkningerne i de 2 grupper, hvorfor der nok er behov for større studier for at kunne redegøre mere detaljeret for eventuelle forskelle i sikkerhed ved de 2 behandlingsregimer. Alvorlige bivirkninger, såsom agranulocytose og erythema multiforme, ses meget sjældent (<0.01%) (12) og er ikke rapporteret i inkluderede studier. Promedicin.dk angiver hepatitis, kolestase, leverinsufficiens og leverpåvirkning i sjældne tilfælde (0.01-0.1%). Sigurgeirsson et al. fandt reversibel forhøjelse af leverenzymen i 1.5% (puls) og 2.4% (kontinuerlig). En enkelt patient i Warshaw et al. udviklede akut hepatitis, men vedkommende havde også et alkoholoverforbrug. En enkelt patient i Alpooy et al. måtte udgå grundet svær diare. I øvrigt findes ingen cases af alvorlige bivirkninger.

Compliance: For en del af artiklerne er argumentationen for at vælge intermitterende behandling, at compliance vil være bedre, når patienterne ikke skal tage så meget medicin. På den anden side kan det diskuteres, om compliance vil være dårligere hos patienterne i intermitterende behandling, da de skal kunne administrere at tage 500 mg dgl i 1 uge, derefter holde 3 ugers pause i alt 3 gange. Man kan forestille sig, at andelen af patienter, der rent faktisk gennemførte behandlingen ville være lavere, da en del ville glemme at tage medicinen frem for, hvis de skulle tage en pille dagligt i 12 uger. Dette kunne resultere i dårligere resultater, højere recidivfrekvens og dermed i sidste ende længere behandling og samlet dosis medicin.

Økonomi: På det tidspunkt (1996 til 2006-kun et studie fra 2015) hvor de fleste af disse studier blev gennemført var prisen på Terbinafin høj. Medicinen blev opdaget i 1991 og patentet udløb i 2007. (15). Prisen er ikke længere et issue, nu hvor der er kommet kopiræparater på markedet. Det er samme pris om man vælger at behandle med Terbinafin 250 mg x 1 dgl i 12 uger (i alt 84 tbl.) eller Terbinafin 500 mg x 1 i 7 dg x 3 (i alt 42 tbl.), da 98 stk. koster ca. 103 kr. og 28 stk. koster ca. 51 kr. (12)

Interessekonflikter: Reviewet af Gupta A et al. er sponsoreret af Novartis. Når medicinalindustrien er involveret skal man altid overveje, om der er et incitament for at fremhæve en bestemt behandling; i dette tilfælde favorisering af kontinuerlig behandling eftersom der ved denne er behov for flere tabletter. Vi har ikke fundet grundlag for at dette skulle være tilfældet.

De andre studier er, så vidt vi ved, ikke sponsorerede. Vi har undret os over, at Sigurgeirsson et al. benytter en anden dosis af Terbinafin på 350 mg i puls behandlingen, hvor alle de andre bruger 500 mg. Randomiseringen i dette studie foretages af Novartis Drug Supply Management. At de anvender 350 mg fremfor 500 mg gør det sværere at sammenligne med de øvrige studier. Kan Novartis alligevel have haft en indflydelse på valg af dosis og dermed indirekte på resultatet, da de måske har et ønske om at få kontinuerlig behandling til at fremstå som det mest effektive?

Studie størrelse: Sigurgeirsson et al. er et stort studie med 1591 patienter; derudover er det et multi-center studie samt randomiseret dobbelt-blindet med god intern og ekstern validitet, hvorfor resultaterne fra dette studie tillægges større værdi.

De øvrige studier er væsentlige mindre med hhv. 291 (1), 206 (3), 76 (4) og 47 (5) patienter.

Pavlotski et al. (3) har store designmæssige problemer som nævnt tidligere under studiedesign. Yadav et al. og Alpsoy et al. er de studier med færrest inkluderede patienter og også de studier, der ikke finder nogen statistisk forskel mellem de to behandlingsregimer. Spørgsmålet er om resultaterne ville være anderledes med en større patientpopulation.

Konklusion

Vores artikelgennemgang har vist, at der endnu ikke er overbevisende evidens for, at behandling af neglesvamp i et puls-regime er lige så effektivt som kontinuerlig behandling.

Generelt er det ret små studier, og der er endnu ikke klar, overbevisende og entydig evidens, der taler for et bestemt behandlingsregime; der mangler flere store multi-center studier for at kunne finde mere overbevisende evidens.

Behandlingen er generelt tålt godt i forhold til bivirkninger. Heller ikke grad af compliance eller prisen på behandlingen er tolket som værende af betydning i forhold til valg af behandlingsregime, da præparatet nu er langt billigere efter patentet er udløbet. Desuden kan der være compliance-mæssige udfordringer både ved at tage én tablet dagligt eller at skulle huske at genoptage behandlingen efter endt pause.

For at kunne besvare spørgsmålet om hvorvidt puls behandling er lige så effektivt som kontinuerlig behandling, vil vi foreslå et fremtidigt studie, der designmæssigt er et klinisk randomiseret dobbeltblindet studie, foretaget i et europæisk land, gerne i almen praksis med lang follow-up. Gerne med et forholdsvis stort antal patienter i hver gruppe. Sammenligning af Terbinafin 250 mg/dag og Terbinafin 500 mg/dag i 1 uge efterfulgt af 3 ugers pause begge behandlinger i alt 12 uger.

Indtil der kommer studier, som med mere overbevisende evidens kan dokumentere puls behandlingens effekt, vil vi anbefale Terbinafin i en kontinuerlig dosering på 250 mg dagligt i mindst 12 uger, som den bedste behandling. Dette stemmer overens med IRF's anbefaling. Afhængig af patienternes ønske, kan pulsbehandling overvejes, da der overordnet ikke er fundet store forskelle i helbredelsesraterne.

Referenceliste

- 1) Warshaw et al. J. Am. Acad. Dermatol., 2005.
- 2) Sigurgeirsson et al. Journal of Dermatological Treatment, 2006.
- 3) Pavlotski et al. Journal of Dermatological Treatment, 2004.
- 4) Yadav et al. Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology, 2015.
- 5) Alposy et al. The Journal of Dermatology, 1996.
- 6) Gupta et al. Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology, 2012.
- 7) Lægehåndbogen, www.laegehaandbogen.dk
- 8) Up To Date, www.uptodate.com
- 9) IRF, www.irf.dk
- 10) Tosti et al. J Am. Acad. Dermatol. 1996.
- 11) Eisman S. et al. BMJ 2014.
- 12) Promedicin, www.medicin.dk
- 13) SSI, diagnostisk håndbog.
- 14) Acra et al. "Polymerase chain reaction in the diagnosis of onychomycosis." Eur. J. Dermatol., 2004.
- 15) Wikipedia, www.wikipedia.com
- 16) Gupta et al. Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology, 2009.